Aus dem physiologischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Ebbecke

# Ueber den Kohlenhydratabbau im Herzen

## Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am 15. XII. 37
von
*Helmuth Wagner*
aus Ehrenbreitstein

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W.

Referent: Prof. Dr. Deuticke
Korreferent: Prof. Dr. Ebbecke

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

*Meinen Eltern*
*in Dankbarkeit gewidmet!*

Die Frage nach der Energiequelle des Skelettmuskels erscheint größtenteils gelöst. Bevor man Genaueres über den Stoffwechsel wußte, war in Abhängigkeit von der Arbeitsleistung eine Steigerung des respiratorischen Gaswechsels bekannt, auch sah man ein Verschwinden von Kohlenhydrat [1]), fand aber keine wesentliche Zunahme stickstoffhaltiger Abbauprodukte. Durch eine Reihe grundlegender Untersuchungen sind die heute geltenden Ansichten über die Energiequelle des quergestreiften Muskels belegt. Wahrscheinlich kommt die Spaltung des Phosphokreatins in erster Linie zur Bestreitung der Arbeitsleistung infrage [2]). Anaerober Abbau von Kohlenhydrat zu Milchsäure liefert die Energie zur Resynthese des Phosphokreatins, und durch weiteren oxydativen Abbau eines Teiles der Milchsäure wird die nicht oxydierte Milchsäure zu Glykogen resynthetisiert [3]). In den letzten Jahren wurde auch ein Weg, auf dem Kohlenhydrat in der quergestreiften Muskulatur in Milchsäure umgesetzt werden kann, von G. Embden und seinen Mitarbeitern [4]) mittels besonders ausgearbeiteter Methoden sichergestellt. Das Abbauschema zeigt als Besonderheit eine Veresterung von Kohlenhydrat mit Phosphorsäure. Hexosediphosphat geht über Triosephosphorsäure und deren Dismutationsprodukte, Phosphoglyzerinsäure und Glyzerinphosphorsäure in Brenztraubensäure und Milchsäure über, wobei Glyzerinphosphorsäure die Brenztraubensäure zu Milchsäure hydriert und selbst dabei als Triosephosphorsäure wieder in den Abbau einbezogen wird. Neben diesem Weg der Milchsäurebildung, der zu Beginn der Muskeltätigkeit beschritten wird, setzt sich im tätigen Muskel Triosephosphor-

säure mit Brenztraubensäure direkt zu Milchsäure und Phosphoglyzerinsäure um[5]). Auch in der Niere[6]) kann die Glykolyse über diese phosphorylierten Intermediärprodukte erfolgen. Die vorliegende Arbeit, die ich auf Veranlassung von Herrn Professor Deuticke durchführte, beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit der Kohlenhydratstoffwechsel im Herzmuskel analog dem des Skelettmuskels verläuft. Eine gesonderte Untersuchung des Herzmuskelstoffwechsels erschien deswegen geboten, weil der Herzmuskel wesentliche Unterschiede gegenüber dem Skelettmuskel zeigt. Als Hohlmuskel mit histologischer Besonderheit zeigt er das „Alles- oder Nichts-Gesetz", eine Konstanz der physiologischen Reizperioden, Automatie, eine Unmöglichkeit zum Tetanus und viele chemische Eigenarten, wie erhöhten Ca-Gehalt, vermindertes K-Na-Verhältnis, geringen Gehalt an Glykogen und Phosphokreatin, sowie hohen Phosphatidgehalt.

### *Methoden.*

Verwendet wurden Herzen von Kaninchen, Kälbern und vom Hund. Wegen der chemischen Verschiedenheit der einzelnen Herzabschnitte fanden nur die Ventrikel Verwendung. Die Herzen wurden möglichst schnell entnommen — auch bei den Schlachthaustieren —, sorgfältig von Blut gereinigt, auf eisgekühlter Platte von Fett, Klappen und Sehnenfäden freipräpariert und mit der Schere bezw. eisgekühlter Fleischmühle zerkleinert. Der Muskelbrei wurde dann auf einer Handwage grob vorgewogen, in die mit den Expositionsflüssigkeiten beschickten, analytisch vorgewogenen Schliffkölbchen gebracht und sein Gewicht durch eine zweite analytische Wägung ermittelt. Dabei vergingen in den Versuchen, in denen mehrere Herzen verwandt wurden, vom Tode des ersten Tieres bis zum Expositionsbeginn ca 35 Minuten, in den anderen Versuchen waren diese Zeiten merklich kürzer. Nach der bei den einzelnen Versuchen angegebenen Expositionszeit wurden die Ansätze mit 8 %iger HCl und 5%iger $HgCl_2$ nach

Schenck gefällt und blieben über Nacht im Eisschrank; das Filtrat der Schenckfällung wurde am nächsten Tage mit $H_2S$ entquecksilbert, filtriert und der überschüssige $H_2S$ durch einen Luftstrom entfernt. In aliquoten Teilen des Schenck-Filtrates wurden alle Untersuchungen auf Phosphorsäure, Milchsäure und Brenztraubensäure durchgeführt, sowie die Hydrolysenkurven nach Lohmann [7]) aufgenommen. Die Bestimmung der Milchsäure erfolgte nach Lehnartz [8]), die der Phosphorsäure gravimetrisch nach Embden [9]). Da die Brenztraubensäuremengen für die Bestimmung als Phenylhydrazon nach Embden und Deuticke [4]) nicht ausreichten, fand die empfindlichere kolorimetrische Methode nach Case [10]) Anwendung.

*Herstellung der zugesetzten Substanzen.*

*Hexosediphosphorsaures-Ca* (Candiolin Bayer) fand — über das Bleisalz gereinigt — als Na-Salz Verwendung. Die Phosphoglyzerinsäure wurde aus Kaninchenmuskulatur nach Embden und Deuticke [4]) als saures Ba-Salz isoliert und nach Entfernung des Bariums ebenfalls als Na-Salz verwandt. Die Merck'sche *Glyzerinphosphorsäure* ($\alpha$, $\beta$ Glyzerinphosphorsäure) wurde unter Neutralisation mit NaOH auf die gewünschte Verdünnung gebracht, die *Brenztraubensäure* von Schering-Kahlbaum frisch destilliert und der Brenztraubensäuregehalt titrimetrisch ermittelt; sie wurde ebenfalls als Na-Salz zugesetzt. Als Glykogen fand ein aus Hundeleber dargestelltes Präparat Verwendung. Auf 1 Gramm Herzmuskulatur wurden je 10 mg Glykogen, Brenztraubensäure, Glyzerin oder organisch $H_3PO_4$ zugesetzt. In den nachfolgenden Tabellen sind die gering variierenden Muskelgewichte rechnerisch ausgeglichen, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen. Ferner ist in den Tabellen stets die von vornherein vorhandene Phosphorsäure, Milchsäure und Brenztraubensäure angegeben, die durch sofortige Fällung der Muskulatur in einem Ansatz ermittelt wurde. Die während der Expositionszeit erfolgenden Aenderungen sind analog festgestellt.

*Versuchsergebnisse.*

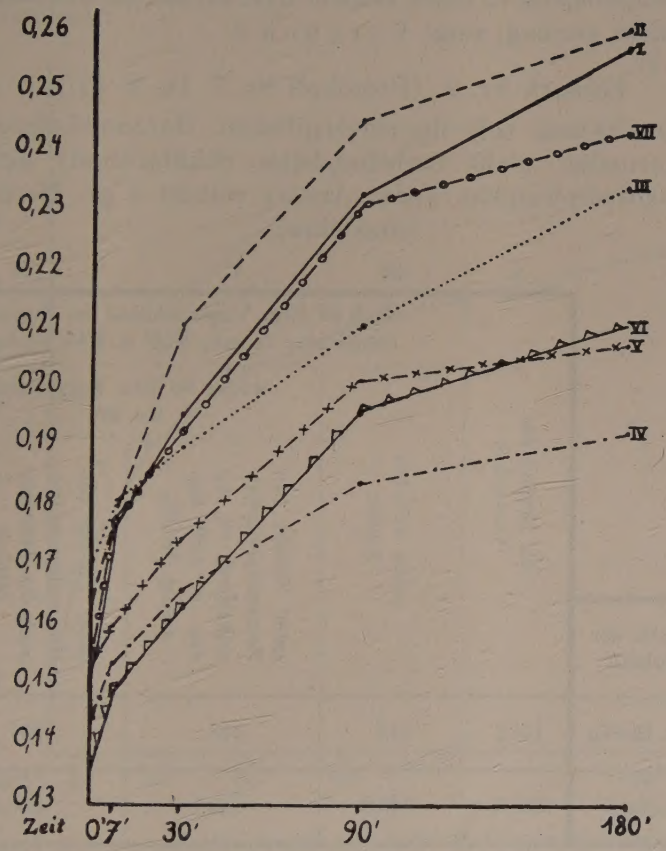
Als erstes suchte ich zu klären, ob diejenigen Ionen, die im Skelettmuskel ein Verschwinden von anorganischem Phosphat unter Veresterung der Phosphorsäure mit Kohlenhydrat herbeiführen [11]), diese Einwirkung auch im Herzmuskel zeigen. (Versuch 1.) Das ist der Fall; denn die Werte der

*Versuch Nr. 1.* (Protokoll Nr. 15. 17. II. 37.)
Einwirkung von Herzmuskelbrei (normaler, nicht vorbehandelter Hund) auf Glykogen unter gleichzeitigem Zusatz von NaF, Na-Oxalat u. $CaCl_2$. In jedem Ansatz befanden sich 10 gr. Herzmuskelbrei und in den Ansätzen C—G je 100 mg Glykogen.

| | A | B | C | D | E | F | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Zu Beginn des Versuches | Nach 60 Min. Exposition bei Zimmertemperatur | | | | | |
| | | in $H_2O$ | in 2 % Na-bic. | | | | |
| in mg % der Muskulatur: | | | ohne weiteren Zusatz | u. m/100 NaF | u. m/1000 NaF | u. m/100 Na-Oxalat | in m/32 $CaCl_2$ |
| Anorg. $H_3PO_4$ | 143,3 | 154,2 | 158,6 | 126,4 | 138,3 | 127,5 | 142,3 |

anorganischen Phosphorsäure, die ohne Zusatz in den Ansätzen B und C ansteigen, sinken gegenüber dem A-Wert unter Einwirkung von NaF und Na-Oxalat deutlich ab, während Zusatz von $CaCl_2$ die Aufspaltung der organischen Phosphorsäureverbindungen nur hemmt. Von den Hydrolysenkurven verlaufen die Kurven 1, 2 und 3 steiler als die zu den Fluorid- und Oxalat-Ansätzen gehörigen Kurven 6, 5 und 4, während nach $CaCl_2$-Einwirkung der Verlauf der Hydrolysenkurve (Kurve 7) wenig beeinflußt ist. Daraus läßt sich schließen, daß auch der Hersmuskel unter Fluorid- und Oxalateinwirkung nicht nur anorganisches Phosphat zum Ver-

Kurve 1.




Kurve I (———) Muskulatur sofort gefällt
Kurve II (— —) Muskulatur mit Glykogen 60' exponiert
Kurve III (. . . . . .) Muskulatur mit Na-bic. u. Glykogen 60' exponiert
Kurve IV (-.-.-.-.-.-) Muskulatur mit m/100 NaF u. Glykogen 60' exponiert
Kurve V (-x-x-x-) Muskulatur mit m/1000 NaF u. Glykogen 60' exponiert
Kurve VI (△ △) Muskulatur mit Na-Oxalat u. Glykogen 60' exponiert
Kurve VII (o-o-o-) Muskulatur mit $CaCl_2$ u. Glykogen 60' exponiert

schwinden zu bringen vermag, sondern auch wie der Skelettmuskel unter diesen Bedingungen einen schwer hydrolysierbaren Ester bilden kann.

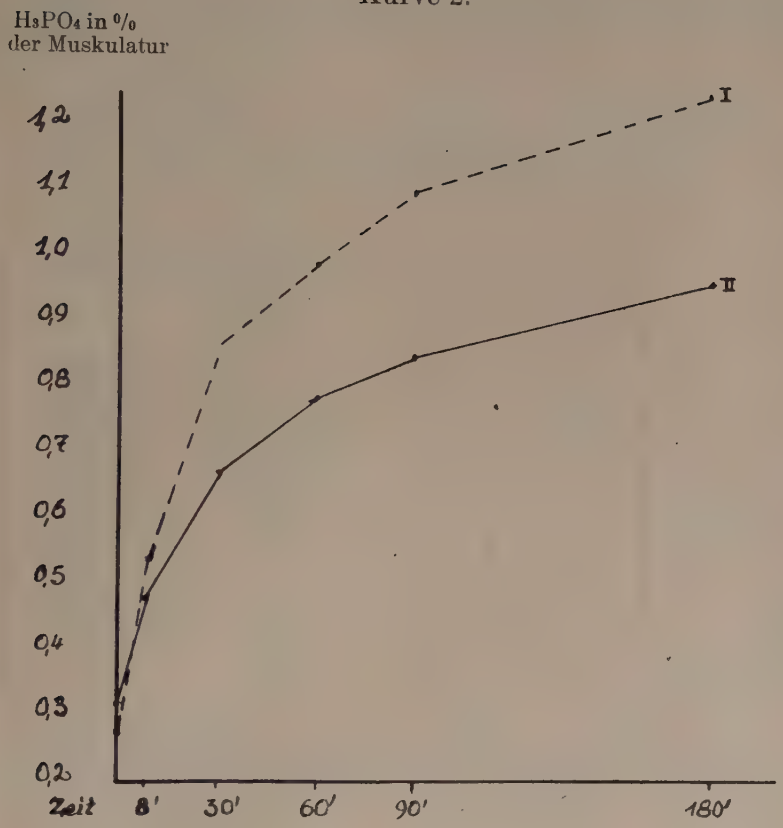
Daß er ebenso wie der Skelettmuskel auch zugesetztes Hexosediphosphat in einen schwer hydrolysierbaren Ester umzuwandeln vermag, zeigt Versuch 2.

*Versuch Nr. 2.* (Protokoll Nr. 7. 14. V. 37.)
Einwirkung von fluoridvergiftetem Herzmuskelbrei (normaler, nicht vorbehandelter Schäferhund) auf Hexosediphosphat. Jeder Ansatz enthält 4 gr. Herzmuskelbrei.

| | A | B. | C | D |
|---|---|---|---|---|
| | Zu Beginn des Versuches | Nach 30 Min. Vorexposition bei Zimmertemperatur in m/25 NaF u. 2 % Na-bic. | | |
| | | ohne weiteren Zusatz | weiter 90 Min. Exposition bei 39° | |
| | | | unter Zusatz von Hexosediphosphat enthaltend 40 mg org. u. 4,89 mg. anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von Hexosediphosphat nach der Schenckfällung Kontrollansatz. |
| in mg % der Muskulatur: | | | | |
| Anorg. $H_3PO_4$ | 151,3 | 78,7 | 153 | 237 |
| Milchsäure | 231,5 | 240,8 | 240,1 | 230,5 |

Der Fluoridzusatz allein (Ansatz B) bringt auch hier anorg. $H_3PO_4$ in großer Menge zum Verschwinden, die Milchsäure zeigt dabei eine leichte Zunahme. Bei gleichzeitigem Zusatz von Hexosediphosphat (Ansatz C) nimmt unter Berücksichtigung der mit zugesetzten anorg. $H_3PO_4$ die anorg. Phosphorsäure weiter ab bei gleichbleibendem Milchsäuregehalt. In Ansatz D liegt der Gehalt an anorg. $H_3PO_4$ etwas höher, als nach dem Vergleichswert B zu erwarten ist, während die Milchsäurebildung gegenüber B im Rückstand bleibt.

Kurve 2.




Kurve I (— — —) Herzmuskel mit NaF 30 Min., nach Wasserzusatz weitere 90 Min. exponiert. Nach Schenkfällung Zusatz von Hexosodiphosphat. (Ansatz D.)

Kurve II (———) Herzmuskel mit NaF 30 Min., nach Hexosediph.-Zusatz weiter 90 Min. exponiert. (Ansatz C.)

Die Hydrolysenkurve II zeigt einen weniger steilen Verlauf als die Hydrolysenkurve I, es ist also im Herzmuskel unter Fluorideinwirkung aus dem leicht hydrolysierbaren Hexosediphosphat ein schwer hydrolysierbarer Ester entstanden, vermutlich derselbe, den wir unter den gleichen Bedingungen

im Skelettmuskel finden. Eine Bestätigung bringt Versuch 3, in dem die Expositionszeit und -temperatur variiert wurden.

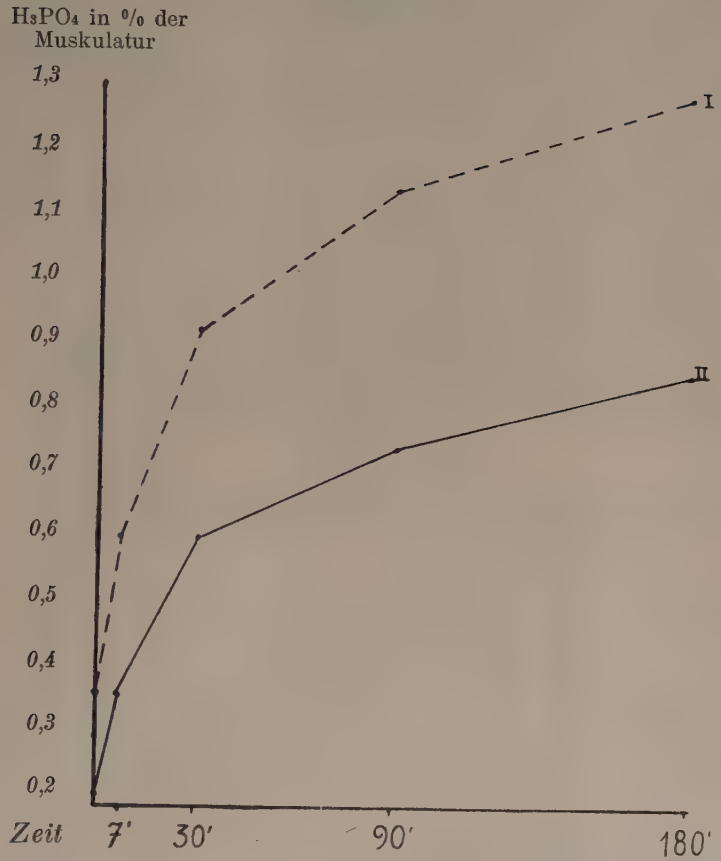
*Versuch Nr. 3.* (Protokoll Nr. 16. 5. X. 37.)

Einwirkung von fluoridvergiftetem Herzmuskelbrei (Kalbsherzen) auf Hexosediphosphat. In jedem Ansatz befanden sich 5 gr. Herzmuskelbrei.

| | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| | | 3½ Std. Exposition bei 13° in 3 % Na-bic. | | |
| in mg % der Muskulatur: | Zu Beginn des Versuches | ohne weiteren Zusatz | unter Zusatz von m/20 NaF u. Hexosediphosphat, enthaltend 50 mg org. u. 7,83 mg. anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von Hexosediphosphat nach der Schenck-fällung. Kontrollansatz. |
| Anorg. $H_3PO_4$ | 194,4 | 196,3 | 187 | 368,6 |
| Milchsäure | 420 | 464 | 388 | 472 |

Hier hat das anorg. Phosphat in C wieder unter Berücksichtigung der mit zugesetzten anorg. Phosphorsäure abgenommen, wie auch der Milchsäuregehalt niedriger ist als in Ansatz A. Im Vergleichsansatz D liegt wie im Versuch 2 der Wert des abgespaltenen Phosphats höher, während sich der Milchsäuregehalt gegenüber B praktisch nicht geändert hat. Die Hydrolysenkurve des Ansatzes C ergibt in diesem Versuch einen weit flacheren Verlauf und damit eine Form, die sich der Hydrolysenkurve schon merklich nähert, die das Filtrat eines mit Hexosediphosphat unter Fluorid exponierten Skelettmuskels zeigt. Wahrscheinlich ist dieses Verhalten durch die längere Expositionszeit bei niedriger Temperatur bedingt, der auch keine Vorexposition vorausging. Daß es sich hier um eine durch Fluorid erzwungene Bildung von Phosphorglyzerinsäure aus Hexosediphosphat handelt, ähn-

Kurve 3.




Kurve I — — — ) Herzmuskel mit NaF bei 13° exponiert, dann Zusatz von Hexosediphosphat. (Ansatz D.)

Kurve II (———) Herzmuskel mit NaF u. Hexosediphosphat exponiert. (Ansatz C.)

lich wie im Skelettmuskel, ist sehr wahrscheinlich, denn in einem Darstellungsversuch gelang es unter Einhaltung der von Embden und Deuticke geschilderten Methode, ein Ba-Salz zu isolieren, das in seiner Kristallform und in seinem ganzen Verhalten weitgehende Aehnlichkeit mit dem sauren Ba-Salz der Phosphoglyzerinsäure aufwies. Die Ausbeute war zu gering, um eine sichere Identifizierung vorzunehmen, doch ist

ein weiterer Darstellungsversuch mit einer größeren Menge Ausgangsmaterial bereits in Arbeit.

Da demnach der Herzmuskel unter den gleichen Bedingungen wie der Skelettmuskel anscheinend Phosphoglyzerinsäure bilden kann, war anzunehmen, daß die Phosphoglyzerinsäure auch für die Glykolyse im Herzmuskel von Bedeutung ist. Deswegen wurde in einem weiteren Versuch 4 Phosphoglyzerinsäure dem unvergifteten Herzmuskelbrei zugesetzt.

Versuch Nr. 4. (Protokoll Nr. 2. 21. XI. 36.)

Einwirkung von Herzmuskelbrei (normales, nicht vorbehandeltes Kaninchen) auf Phosphoglyzerinsäure. In jedem Ansatz befinden sich 10 gr. Herzmuskelbrei.

| | A | B | C |
|---|---|---|---|
| Im ganzen Ansatz sind enthalten in mg | Zu Beginn des Versuches | Exposition 90 Min. bei 39° in 3 % Na-bic. ohne weiteren Zusatz | Exposition 90 Min. bei 39° in 3 % Na-bic. unter Zusatz von phosphoglyzerinsaurem Na, enthaltend 100 mg. org. u. kein anorg. $H_3PO_4$ |
| Anorg. $H_3PO_4$ | 9,1 | 16,5 | 83,1 |
| Milchsäure | 39,1 | 53.4 | 66,8 |

Wie man sieht, wird die Phosphoglyzerinsäure vom Herzmuskel weitgehend aufgespalten; denn im Ansatz C findet sich gegenüber B eine Zunahme von anorg. $H_3PO_4$ um 67 mg; bei der sicherlich berechtigten Annahme, daß diese aus dem zugesetzten Phosphorsäureester stammen, wäre der Ester demnach zu 67 % dephosphoryliert worden. Die Milchsäurezunahme beträgt dagegen nur 13,4 mg = $^1/_5$ der nach der Phos-

phatabspaltung theoretisch möglichen Menge. Da im Skelettmuskelbrei die Phosphorsäure- und Milchsäurezunahme bei gleichzeitigem Zusatz von Phosphoglyzerinsäure und Glyzerinphosphorsäure eine weitere Steigerung erfahren, bedingt durch Einbeziehung der Glyzerinphosphorsäure in die Glykolyse, wurden auch in ähnlicher Weise Versuche mit Herzmuskulatur angestellt. In Versuch 5 ist die zugesetzte

*Versuch Nr. 5.* (Protokoll Nr. 1. 6. XI. 36.)
Einwirkung von Herzmuskelbrei (normale, nicht vorbehandelte Kaninchen) auf Phosphoglyzerinsäure, Glyzerinphosphorsäure und beide Substanzen gleichzeitig. In jedem Ansatz befinden sich 2 gr. Herzmuskelbrei.

| | A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Nach 60 Min. Exposition bei 30° in 3 % Na-bic. | | | |
| Im ganzen Ansatz sind enthalten in mg | Zu Beginn des Versuches | ohne weiteren Zusatz | unter Zusatz von phosphoglyzerinsaurem-Na enthaltend 20 mg org. u. 0,07 mg anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von glyzerinphosphorsaurem-Na enthaltend 20 mg org. u. 0,8 mg anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von phosphoglyzerinsaurem Na u. glyzerinphosphorsaurem Na, wie in C u. D |
| Anorg. $H_3PO_4$ | 1,6 | 2,6 | 13 | 3,1 | 12,4 |
| Milchsäure | 8,4 | 11,0 | 14,6 | 9,6 | 13,6 |

Phosphoglyzerinsäure in Bestätigung des voranstehenden Versuchs ebenfalls gespalten, allerdings nur zu 51 %, vermutlich weil die Beschickung der Ansätze in diesem Versuch etwas längere Zeit erforderte, der Muskelbrei stärker gealtert war. An Milchsäure wurden 37 % der theoretisch möglichen Menge gefunden. Im Gegensatz zum Verhalten des Skelettmuskels wird aber beim Herzmuskel die zugesetzte Glyzerinphosphor-

säure (Ansatz D) nicht dephosphoryliert, auch die Bildung von Milchsäure gehemmt. Bei gleichzeitigem Zusatz von Glyzerinphosphorsäure und Phosphoglyzerinsäure ist diese Wirkung noch stärker; denn im Ansatz E wurden nur 9 mg anorg. $H_3PO_4$zusätzlich gefunden, da die Glyzerinphosphorsäure nicht angegriffen wurde, ist die Phosphoglyzerinsäure nur zu 44 % gespalten worden. Die Milchsäurebildung blieb auch hier gegenüber dem Ansatz C zurück und Brenztraubensäure konnte als Phenylhydrazon in keinem der Ansätze nachgewie-

*Versuch Nr. 6.* (Protokoll Nr. 3, 10. XII. 35.)

Einwirkung von Herzmuskelbrei u. Skelettmuskulatur (normales, nicht vorbehandeltes Kaninchen) auf Phosphoglyzerinsäure, Glyzerinphosphorsäure und beide Substanzen gleichzeitig. In jedem Ansatz befinden sich 3 gr. Muskelbrei.

| | A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|---|
| Im ganzen Ansatz sind enthalten in mg | Zu Beginn des Versuches | Nach 30 Min. Exposition bei 39° in 3 % Na-bic. ohne weiteren Zusatz | unter Zusatz von phosphoglyzerinsaurem Na, enthaltend 30 mg org. u. 0,7 mg anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von glyzerinphosphorsaurem Na, enthaltend 30 mg org. u. 1.25 mg. anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von phosphoglyzerinsaurem Na u. glyzerinsaurem Na, wie in C u. D |
| Anorg. $H_3PO_4$ | 2,5 | 6,2 | 27,4 | 7,1 | 25,9 |
| Milchsäure | 8,0 | 12,7 | 16,4 | 10,3 | 15,8 |
| Anorg. $H_3PO_4$ | im Skelettmuskel desselben Tieres | 16,4 | 45,1 | 20,2 | 51,2 |
| Milchsäure | | 30 | 28,8 | 29,6 | 37,6 |
| Brenztraubensäure | | — | 18,0 | — | 18,0 |

sen werden. Bestätigt wurde dieses Verhalten des Herzmuskels im Versuch 6, in dem unter gleichen Bedingungen Herzmuskelbrei mit Skelettmuskulatur derselben Tiere verglichen wurde. Beim *Herzmuskel* erreichte die Aufspaltung der Phosphoglyzerinsäure 68 %, und $^1/_5$ der dabei möglichen Milchsäuremenge wurde gebildet. Die Glyzerinphosphorsäure verhielt sich wie im vorangehenden Versuch, und bei gleichzeitigem Zusatz beider Substanzen (Ansatz E) wurde die Phosphoglyzerinsäure nur zu 59 % gespalten. Auch die Milchsäurebildung ist in beiden Ansätzen D und E wieder gehemmt. Der *Skelettmuskel* dephosphorylierte demgegenüber die Phosphoglyzerinsäure zu 93 %; dabei erschien keine Milchsäure, sondern 76 % der nach der Phosphatabspaltung möglichen *Brenztraubensäure*. Glyzerinphosphorsäure wurde zu 8,6 % dephosphoryliert, ebenfalls ohne Milchsäureneubildung, und bei gleichzeitigem Zusatz beider Substanzen war die anorg. Phosphorsäure nicht vermindert, sondern in Bestätigung der Befunde von Embden und Deuticke vermehrt. Auch die Milchsäure stieg merklich an, ohne daß dabei die Brenztraubensäure abnahm.

Da bisher in keinem der Versuche mit Herzmuskelbrei Brenztraubensäure als Abbauprodukt der Phosphoglyzerinsäure mittels Phenylhydrazin nachweisbar war, wurde, um auch geringe Brenztraubensäuremengen zu erfassen, in dem nächsten Versuch die empfindlichere Methode von Case [10]) zur Brenztraubensäurebestimmung verwandt. Im Versuch 7 gelang es nun tatsächlich bei einer Aufspaltung der Phosphoglyzerinsäure zu 60 % (Ansatz C) 2,9 mg neugebildeter Brenztraubensäure d. h. 26 % der nach der Phosphorsäureabspaltung möglichen Menge nachzuweisen. Gleichzeitig war die Milchsäure wieder ohne besonderen Donatorzusatz angestiegen, 22 % der möglichen Menge sind gebildet worden. So ist die Bilanz nicht ausgeglichen. Bei gleichzeitigem Zusatz von Phosphoglyzerinsäure und Glyzerinphosphorsäure (Ansatz F) blieb die Brenztraubensäuremenge praktisch die gleiche, während die Milchsäure- und Phosphorsäurezunahme wieder gehemmt waren.

*Versuch Nr. 7.* (Protokoll Nr. 14. 26. I. 37.)

Einwirkung von Herzmuskelbrei auf Phosphoglyzerinsäure, Glyzerinphosphorsäure u. Brenztraubensäure. In jedem Ansatz sind 2 gr. Herzmukel enthalten.

| | A | B | C | D | E | F | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Nach 90 Min. Exposition bei 39° in 3 % Na-bic. | | | | | |
| Im ganzen Ansatz sind enthalten in mg | Zu Beginn des Versuches | ohne weiteren Zusatz | unter Zusatz von phosphoglyzerinsaurem Na, enthaltend 20 mg org. u. 0,12 mg anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von glyzerinphosphorsaurem Na, enthaltend 20 mg. org. u. 1,05 mg anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von 20 mg Brenztraubensaurem Na. | unter Zusatz von phosphoglyzerinsaurem Na u. glyzerinphosphorsaurem Na, wie in C u. D | unter Zusatz von Brenztraubensaurem u. Glyzerinphosphorsaurem Na, wie in D u. E. |
| Anorg. $H_3PO_4$ | 2,0 | 3,9 | 16,2 | 5,5 | 4,0 | 16,1 | 6,2 |
| Milchsäure | 4,8 | 7,3 | 9,8 | 7,6 | 11,2 | 9,3 | 11,3 |
| Brenztraubensäure | / | 0,6 | 3,5 | 0,5 | 5,5 | 3,8 | 3,9 |

Zugesetzte Brenztraubensäure (Ansatz E), die auf den Gehalt an anorg. $H_3PO_4$ ohne Einfluß blieb, wurde nur zu einem geringen Anteil (20 %) zu Milchsäure hydriert, 24 % wurden als Brenztraubensäure wieder gefunden, der Rest (56 %) war nicht nachweisbar. Bei gleichzeitigem Zusatz von Brenztraubensäure und Glyzerinphosphorsäure (Ansatz G) war die anorg. $H_3PO_4$ zwar vermehrt, ein Verhalten, das der Skelettmuskel unter diesen Bedingungen auch stets zeigt, (G. Embden und H. J. Deuticke a. a. O.), aber im Gegensatz zum Verhalten des Skelettmuskels blieb der Milchsäuregehalt gegenüber Ansatz E unverändert, und von der zugesetzten Brenztraubensäure wurden nur 17 % als solche wiedergefunden, 83 % waren in der Bilanz verschwunden. Demnach kann auch der Herzmuskel Phosphoglyzerinsäure über Brenztraubensäure in Milchsäure umwandeln, jedoch unterscheidet er sich vom Skelettmuskel insofern, als größere Mengen von Brenztraubensäure im Herzmuskelbrei nicht liegen bleiben. Deswegen war es auch nicht möglich, die Brenztraubensäure als Hydrazon nachzuweisen. Brenztraubensäure wird zum Teil zu Milchsäure hydriert, wobei aber — im Gegensatz zu ihrem Verhalten im Seklettmuskelbrei — die Glyzerinphosphorsäure nicht als Wasserstoffdonator wirksam ist, zum Teil verschwindet sie auf vorerst unbekanntem Wege, ein Prozeß, der durch gleichzeitigen Zusatz von Glyzerinphosphorsäure anscheinend begünstigt wird. Daß auch das Glyzerin nicht bei der Umwandlung von Brenztraubensäure in Milchsäure als Wasserstoffdonator beteiligt ist, zeigt Versuch 8, in dem weder die Glyzerinphosphorsäure (Ansatz F) noch Glyzerin (Ansatz D) gleichzeitig mit Brenztraubensäure zugesetzt, zu einem außerhalb der Fehlergrenzen liegenden Milchsäureanstieg führte.

*Versuch Nr. 8.* (Protokoll Nr. 12. 17. XI.36.)

Einwirkung von Herzmuskelbrei (normales, nicht vorbehandeltes Kaninchen) auf Brenztraubensäure, Glyzerin u. Glyzerinphosphorsäure. In jedem Ansatz befindet sich 1 gr. Herzmuskelbrei.

| | A | B | C | D | E | F | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Nach 90 Min. Exposition bei 39° in 3 % Na-bic. | | | | | |
| Im ganzen Ansatz sind enthalten in mg | Zu Beginn des Versuches | ohne weiteren Zusatz | unter Zusatz von 10 mg Brenztraubensaurem Na. | unter Zusatz von 10 mg Glyzerin | unter Zusatz von glyzerinphosphorsaurem Na, enthaltend 10 mg org. u. 0,86 mg anorg. $H_3PO_4$ | unter Zusatz von Brenztraubensaurem u. glyzerinphosphorsaurem Na, wie in C u. E | unter Zusatz von Brenztraubensaurem Na u. Glyzerin, wie in C u. D. |
| Anorg. $H_3PO_4$ | 1,2 | 2,4 | 2,8 | 2,6 | 3,8 | 4,1 | 2,5 |
| Milchsäure | 2,8 | 3,9 | 5,3 | 4,2 | 3,9 | 5,7 | 5,7 |

Das Ergebnis der Versuchsreihe ist kurz folgendes:

1. Lebensfrischer Herzmuskelbrei bildet bei NaF- und Oxalatzusatz unter bestimmten Bedingungen aus zugesetztem Glykogen und dem eigenen anorg. Phosphat einen schwer hydrolysierbaren Phosphorsäureester.
2. Unter Fluoridwirkung vermag Herzmuskel aus zugesetztem Hexosediphosphat einen schwer hydrolysierbaren Phosphorsäureester zu bilden, ohne daß dabei anorg. $H_3PO_4$ frei wird. Der Ester scheint mit der unter gleichen Bedingungen aus Skelettmuskulatur isolierten Phosphoglyzerinsäure identisch zu sein.
3. Der Herzmuskel ist imstande zugesetzte Phosphoglyzerinsäure zu 50—70 % zu dephosphorylieren. Dabei wird Milchsäure und Brenztraubensäure in wechselnder Menge gebildet. Zugesetzte $\alpha$—$\beta$ Glyzerinphosphorsäure wird vom Herzen im Gegensatz zum Skelettmuskel nicht gespalten. Bei gleichzeitigem Zusatz von Phosphoglyzerinsäure und Glyzerinphosphorsäure werden die Dephosphorylierung der Phosphoglyzerinsäure und die Milchsäurebildung gehemmt.
4. Zugesetzte Brenztraubensäure wird im Herzmuskel ohne besonders zugesetzte Donatoren im gewissen Umfange zu Milchsäure hydriert. Gleichzeitiger Zusatz von Glyzerinphosphorsäure bewirkt, wenn überhaupt, nur eine geringfügige Milchsäurezunahme. Glyzerinzusatz hat auf die Hydrierung von Brenztraubensäure keinen Einfluß.

Also ist in dieser Arbeit gezeigt worden, daß auch der Herzmuskel wie der Skelettmuskel Kohlenhydrat über phosphorylierte Zwischenprodukte abzubauen vermag. Im einzelnen zeigt er allerdings dabei ein vom Skelettmuskel verschiedenes Verhalten.

Nach Abschluß meiner Versuchsreihe erschien eine Arbeit von S. Ochoa [12]), der zu derselben Schlußfolgerung kommt. Er schreibt, Herzmuskelgewebe und Herzmuskelextrakt bilden Milchsäure über dieselben Zwischenstufen, wie der Skelettmuskel. Die Ausbeute ist geringer, ebenso werden die Zwischenstufen in geringerem Ausmaße bestritten.

## *Literatur-Verzeichnis.*


1. J. Müller: Zs. für allg. Phys. *3*, 282, 1904.
   F. S. Locke und O. Rosenheim: Jl. of Phys. *36* 205 1908.
2. E. Lundsgaard: Biochem. Zs. *217* 162, *227*, 51, 1930.
3. O. Meyerhof: Die chem. Vorgänge im Muskel, Berlin 1930.
   O. Meyerhof und K. Lohmann: Biochem. Zs. *196* 22, 49, 1928.
4. G. Embden, H. J. Deuticke und G. Kraft: Klin. Wochenschrift *12*, 213, 1933.
   G. Embden, H. J. Deuticke und G. Kraft: Z. physiolog. Chemie *230*, 12, 1934.
   G. Embden und H. J. Deuticke daselbst S. 29 und S. 50.
   G. Embden und Th. Ickes daselbst S. 63.
   G. Embden und H. Jost daselbst S. 69 .
5. O. Meyerhof und W. Kiessling: Biochem. Zs. *283*, 83, 1936.
6. H. Jost: Z. Physiolog. Chemie *230*, 96, 1934.
7. K. Lohmann: Biochem. Z. *202*, 466, 1928.
8. E. Lehnartz: Z. Physiolog. Chemie *179*, 1, 1928.
9. G. Embden: Z. Physiolog. Chemie *113*, 138, 1921.
10. E. M. Case: Biochem. J. *26*, 753, 1932.
11. G. Embden und E. Lehnartz: Z. Physiolog. Chemie *134*, 243, 1924.
    H. Lange daselbst *137*, 105, 1924.
    H. J. Deuticke daselbst *141*, 196, 1924.
12. S. Ochoa: Biochem. Zs. *290*, 62, 1937.

## *Lebenslauf.*

Am 8. August 1912 wurde ich, Helmuth Wagner, zu Dillingen/Saar als Sohn des Bürgermeisters Karl Wagner und seiner Ehefrau Constanze geb. Böminghaus geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich in Koblenz das Staatliche Kaiserin Augusta-Gymnasium, wo ich im Februar 1932 die Reifeprüfung ablegte. Die ersten sechs Semester studierte ich an der Universität Bonn, wo ich nach dem fünften Semester das Physikum bestand. Nach einem Studiensemester in Freiburg kehrte ich nach Bonn zurück und machte dort nach dem 11. Semester das Staatsexamen.